

(続紙 1)

京都大学	博士 (理学)	氏名	江 逸源
論文題目	Taming Highly Unstable Radical Anions Using Flow Microreactors (フローマイクロリアクターによる不安定ラジカルアニオンの反応制御)		
(論文内容の要旨)			
<p>不飽和結合はアルカリ金属による還元によって簡便にラジカルアニオンを生成する。しかし、多くのラジカルアニオンは不安定であり、容易に分解や二量化を引き起こす。こうした理由からラジカルアニオンの反応制御は極めて困難である。近年、不安定活性種の発生と利用に際しフローマイクロリアクターが大きな注目を集めているが、不安定ラジカルアニオンの反応制御は未だに報告例がない。そこで申請者はフローマイクロリアクターを用いた不安定ラジカルアニオンの反応制御を目指した。</p> <p>申請者は、フローマイクロリアクターを用いて均一系一電子還元剤とスチレンを高速混合すると、スチレンのラジカルアニオンを瞬時かつ同時に生成し、高効率で二量化体のジアニオンが得られることを見いだした。バッチ型反応器で反応を行うと、収率と選択性が低く、マイクロミキサーの内径を小さくすることや流速を速くすることで大幅に選択性が向上したことから、基質と還元剤の高速混合がジアニオンの高効率生成に重要だと明らかにした。本手法にはメトキシ基、メチルスルファニル基、ジメチルアミノ基、フルオロ基、トリメチルシリル基などの官能基を有するスチレンでも官能基を損なわずに適用可能であり、片方のスチレン誘導体を過剰に加えることで非対称二量化反応も進行することを見いだした。さらに、生成したジアニオン種はそのまま種々の求電子剤との反応が可能であり、ケイ素、ゲルマニウム、リン、硫黄を含むヘテロ環化合物が簡便に合成可能であった。また、ジアニオン種とジクロロシランの反応で得られるシラシクロペンタンがシロールの良い前駆体になることに着目し、DDQで酸化することで各種シロールが高収率で得られることを見いだした。</p> <p>また申請者は、アルコキシボラン共存下でアルキンと一電子還元剤を高速混合すると、還元的ポリルメタル化が高効率で進行し、続く自在な求電子剤導入が可能になることを明らかにした。収率と選択性は流速の上昇と共に向上し、バッチ型反応器では二重ホウ素化体を得られ選択性が低かったことから、アルキンと一電子還元剤の高速混合が重要であることを見いだした。各種求電子剤の導入によりシリル化、スタニル化、ハロゲン化、カルボニル化などが速やかに進行し、それぞれ対応するアルケニルボランが高収率で得られた。さらに、アルデヒドやケトン求電子剤として用いると分子内環化が進行し、医薬品化学の分野で注目を集めるオキサボロールが得られることを見いだした。また、非対称ジアリールアセチレンの還元的ポリルメタル化における位置選択性の制御を検討すると、対カチオンをナトリウムにすることで選択性が大幅に向上することを明らかにした。さらに、各種非対称ジアリールアセチレンを用いて検討を行うと、置換基の電子供与性により位置選択性が変化することを見だし、高い位置選択性で生成物を与えた。詳細な反応機構の調査のために反応中間体の単離を試みたが、想定中間体が二量化したような生成物を得られたことから、反応中間体が不安定であることが想定された。得られたアルケニルボランは鈴木・宮浦クロスカップリングにより、通常多段階合成を必要とする生物活性物質や異なるアリール基を持つテトラアリールエチレンを簡便に合成できることを見いだした。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

申請者はアニオン重合の開始反応として知られているスチレンの還元的二量化に着目し、フローマイクロリアクターを用いて均一系一電子還元剤とスチレンと高速混合することで、アニオン重合を抑制でき、ジアニオン種が高効率で得られることを発見した。このとき、マイクロミキサーの内径を小さくし、流速を速くすることで大幅に選択性が向上したことから、基質と一電子還元剤の高速混合が重要であることを明らかにした。本手法にはメチルスルファニル基やフルオロ基などの強還元条件で容易に損なわれる官能基を有するスチレンでも、滞留時間や反応温度を精密に制御することで還元的二量化が効率良く進行することを見いだした。さらに、一方のスチレン誘導体を過剰に加える必要があるものの、非対称なカップリングも進行することを明らかにした。生成したジアニオン種は種々の求電子剤との反応が可能であり、様々なヘテロ原子を含んだ環状骨格を容易に構築できることを示した。特に、ジアニオン種とジクロロシランの反応で得られるシラシクロペンタンがシロールの良い前駆体になることに着目し、シラシクロペンタンをDDQで酸化することにより、シロールが高収率で得られることを見いだした。各種スチレン誘導体やジクロロシランを用いることで、多種多様なシロールが合成可能であった。

また申請者は、アルキンの還元的ボリルメタル化反応に挑戦し、強力な還元条件に耐えられるアルコキシボラン共存下でアルキンと一電子還元剤を高速混合すると、ボリルメタル種が高効率で生成し、各種求電子剤導入が可能になることを発見した。流速の上昇に応じて収率と選択性が共に向上したことから、マイクロミキサーによるアルキンと一電子還元剤の高速混合が重要であることを明らかにした。生成したボリルメタル種は各種求電子剤との反応により、シリル化、ハロゲン化、アリアル化などが可能であり、カルボニル化合物を求電子剤として用いると分子内環化によって近年新規生物活性分子として注目を集めるオキサボロールが得られることを発見した。また、非対称ジアリアルアセチレンの還元的ボリルメタル化反応とその際の位置選択性の制御を検討すると、対カチオンによって選択性が大きく変化し、ナトリウムナフタレニドを還元剤として用いることで選択性が大幅に向上することを明らかにした。さらに、各種非対称ジアリアルアセチレンを基質として用いてボリルメタル化の位置選択性を調査すると、置換基の電子供与性によって逆の位置選択体得られることを発見し、対応する生成物が良好な位置選択性で得られることを見いだした。また、反応中間体の単離には至らなかったものの、想定中間体が二量化したような生成物が得られたことから、フローマイクロリアクターは不安定な想定中間体が容易に二量化するのを防いでいることが明らかにした。得られたアルケニルボランは鈴木・宮浦クロスカップリングにより、既存法では多段階を要する生物活性物質や、すべて異なるアリアル基を持つテトラアリアルエチレンが合成可能であることを見いだした。

以上のように、申請者はフローマイクロリアクターを用いた不安定ラジカルアニオンの反応制御を目指し、既存のバッチ型反応器では実現困難なスチレンの還元的二量化や、アルキンの還元的ボリルメタル化反応を達成した。いずれも不飽和結合の不安定ラジカルアニオンの発生をフローマイクロリアクターによって制御することが鍵となっており、バッチ型反応器を用いた既存法とは一線を画している。また、基礎的かつ詳細な反応条件検討を行っており、そこで得られた数々の知見は学術的にきわめて価値が高く、デジタル有機合成など他の研究への波及効果も期待される。よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年1月17日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： 年 月 日以降